

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Glomerulopatia Membranosa e a mudança de paradigma possibilitada pela descoberta do Anticorpo Antifosfolipase A2

Ana Sofia de Oliveira Reis

M

2018



Dissertação: Artigo de Revisão Bibliográfica

Glomerulopatia membranosa e a mudança de paradigma possibilitada pela descoberta do Anticorpo Antifosfolipase A2

Autora: Ana Sofia de Oliveira Reis¹

Orientadora: Dra. Sofia de Lima Pedroso²

Co-orientadora: Prof. Doutora Maria de La Salette Martins da Silva³

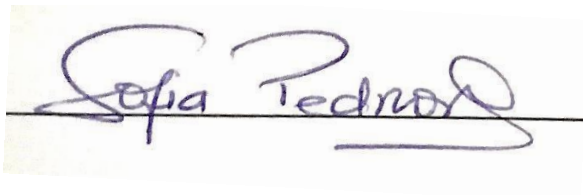
¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313, Porto, Portugal
E-mail: up201102559@icbas.up.pt

² Assistente Graduada do Serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António
Afiliação: Centro Hospital do Porto – Hospital de Santo António
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

³ Prof. Doutora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e Assistente Graduada do Serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António
Afiliação: Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António
Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Folha de Assinaturas

Orientadora:

A handwritten signature in purple ink that reads "Sofia Pedron". The signature is written over a horizontal line.

Co-orientadora:

A handwritten signature in black ink that reads "Le S. Lito". The signature is written over a horizontal line.

Aluna:

A handwritten signature in black ink that reads "Ana Sofia do Oliveira Reis". The signature is written over a horizontal line.

Resumo

A glomerulopatia membranosa é uma das doenças glomerulares mais comuns nos adultos. A sua etiologia pode ser primária ou secundária. A primária ou idiopática resulta da formação de depósitos imunes subepiteliais na interface entre os podócitos e a membrana basal glomerular. A secundária surge na sequência de infeção, neoplasia, doença autoimune ou fármacos. Em 2009, os recetores da fosfolipase A2 dos podócitos foram identificados como alvos antigénicos da maioria dos casos de glomerulopatia membranosa primária. A presente revisão bibliográfica irá focar-se nestes anticorpos e na glomerulopatia membranosa primária. Esta patologia manifesta-se comumente com síndrome nefrótica. O diagnóstico definitivo requer biópsia renal, no entanto atualmente pode inferir-se com alguma segurança que estamos perante um caso de glomerulopatia membranosa primária quando não é possível realizar biópsia renal, mas o doente apresenta serologia positiva para anticorpos anti-fosfolipase A2 e não tem nenhuma causa secundária aparente. O tratamento inicial, quando os níveis de proteinúria são reduzidos, consiste no tratamento conservador das complicações. Caso haja agravamento da doença recorre-se ao tratamento com agentes imunossupressores, sendo o esquema usado com maior frequência o de Ponticelli modificado. Trata-se de uma doença com impacto significativo na qualidade de vida devido às inúmeras complicações associadas quer à própria doença quer aos efeitos adversos do tratamento. Continua a haver muitos aspetos que permanecem por esclarecer, nomeadamente a possível existência de outros sistemas antigénio-anticorpo e o significado de certas associações genéticas. Apesar de se saber que os anticorpos anti-fosfolipase A2 se correlacionam com a atividade da doença, não se sabe ainda qual a sensibilidade e especificidade das mudanças nos seus níveis para prever mudanças na atividade da doença e adaptar à terapêutica. Assim, é necessário que haja mais investigação e mais ensaios terapêuticos controlados.

Palavras-chave

Síndrome nefrótica; glomerulopatia membranosa; biomarcadores; anticorpo antifosfolipase A2; tratamento

Abstract

Membranous glomerulopathy is one of the most common glomerular diseases in adults. Its etiology may be primary or secondary. The primary or idiopathic condition results from the formation of subepithelial immune deposits at the interface between podocytes and the glomerular basal membrane. The secondary arises due to infection, neoplasia, autoimmune disease or drugs. In 2009, podolytic phospholipase A2 receptors were identified as antigenic targets of most cases of primary membranous glomerulopathy. The main focus of this revision work is going to be primary membranous glomerulopathy and these antibodies. This pathology commonly manifests with nephrotic syndrome. The definitive diagnosis requires renal biopsy, but nowadays it can be safely inferred that this is a case of primary membranous glomerulopathy when the renal biopsy cannot be performed, but the patient has positive serology for anti-phospholipase A2 antibodies and has no apparent secondary cause. The initial treatment when the proteinuria levels are low consists of conservative treatment of complications. In case the disease worsens, treatment with immunosuppressive agents is used, being that the modified Ponticelli scheme is the one currently used. This is a disease with a significant impact on the quality of life due to the numerous complications associated to both the disease itself and with the adverse effects of the treatment. There are still a lot of aspects left to explain, namely the possible existence of other antigen-antibody systems and the significance of certain genetic associations. Even though it is known that anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with disease activity, the exact sensitivity and specificity of changes in anti-phospholipase A2 receptor antibodies levels is not yet known in order to predict changes in disease activity and adapt to the therapy. Thus, there needs to be more research and more controlled therapeutic trials.

Keywords

Nephrotic syndrome; membranous glomerulopathy; biomarkers; antibody antiphospholipase A2; management

Abreviaturas e siglas

AINE – anti-inflamatório não esteróide

CTLD – *C-type lectin-like domains*

CV – cardiovascular

CysR – domínio de cisteína-ricina

DRC – doença renal crónica

GM – glomerulopatia membranosa

HLA – sistema antigénio leucocitário humano

Ig – Imunoglobulina

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcomes

MBG – membrana basal glomerular

PLA2R – recetor da fosfolipase A2

TE – tromboembólico

THSD7A - trombospondina tipo 1 domínio 7A

Índice

Resumo.....	i
<i>Abstract</i>	ii
Abreviaturas e siglas	iii
Índice	iv
Lista de Tabelas	v
Material e Métodos	1
Introdução	2
Epidemiologia.....	3
Patogénese	3
Manifestações Clínicas.....	6
História Natural.....	8
Diagnóstico.....	10
Diagnóstico Diferencial	12
Tratamento e follow-up	12
Limitações	17
Conclusão	18
Bibliografia.....	19

Lista de Tabelas

Tabela I - Diversas etiologias da Glomerulopatia Membranosa.....	3
Tabela II - Fatores de risco para progressão da Glomerulopatia Membranosa Primária.....	8
Tabela III - Alterações visíveis na microscopia eletrônica na GM.....	11

Material e Métodos

A elaboração desta revisão bibliográfica baseou-se na consulta de meta-análises e artigos de revisão pesquisados na base de dados eletrônica MEDLINE-PubMed, com recurso às palavras-chave desta revisão, na língua inglesa, e também a livros de texto de Nefrologia Clínica. A pesquisa foi realizada entre Agosto de 2017 e Março de 2018 e os critérios de exclusão foram artigos anteriores a 2008 e fator de impacto menor do que 4,5 segundo o *InCites Journal Citation Report* e *Scimago Journal & Country Rank*, com a exceção de dois artigos utilizados cujo fator de impacto é 2,1. A seleção foi feita a partir da leitura do título e resumo, tendo sido utilizados os artigos mencionados nas referências bibliográficas.

Introdução

A glomerulopatia membranosa (GM) é uma causa comum de síndrome nefrótica em adultos.^{1,2} A GM é uma doença renal, que resulta da formação de depósitos imunes ao longo da membrana basal do glomérulo, com subsequente ativação do complemento e ocorrência de proteinúria.³ Trata-se de uma lesão glomerular específica caracterizada por um aumento da espessura da membrana dos capilares glomerulares, visualizável através de microscopia ótica. O espessamento deve-se principalmente à deposição subepitelial ou formação *in situ* de complexos imunes, como se pode comprovar através de microscopia eletrônica e imunofluorescência.⁴

Pode ter causa primária ou secundária. A causa primária é mais prevalente e verifica-se quando um processo patológico se limita ao rim, e as manifestações a nível sistémico são consequência de uma lesão glomerular primária, na ausência de causa identificável ou evento desencadeante. Consiste numa doença autoimune na qual os doentes apresentam anticorpos contra um epítipo do recetor tipo M da fosfolipase A2 (PLA2R).⁵ Isto resulta na ativação do complemento que leva a lesão glomerular com alterações estruturais da membrana basal e, conseqüentemente, dano na barreira de filtração. A descoberta destes anticorpos antiPLA2R levou rapidamente a alterações da abordagem desta patologia na prática clínica, pois possuem elevada especificidade para esta patologia, sendo raramente detetados noutras.^{1,3} Nos doentes com anticorpos anti-PLA2R circulantes sujeitos a transplante, a causa mais comum de recidiva da doença é a GM.⁶

A secundária faz parte de uma doença sistémica, sendo o dano glomerular secundário. As etiologias mais comuns são infeção, neoplasia, doenças autoimunes, fármacos e outras doenças sistémicas. Algumas das infeções que cursam com GM são hepatite B e C, malária e schistosomíase; as neoplasias mais comuns são mama, pulmão, cólon, estômago, rim, esófago e neuroblastoma. Quanto a doenças autoimunes em associação com esta entidade clínica surgem, por exemplo, o lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, cirrose biliar primária e síndrome de Sjögren; os fármacos mais comumente associados são o ouro, mercúrio, penicilamina, antiinflamatórios não esteroides – AINEs, probenecida. Por fim, quanto a doenças sistémicas as mais comuns são a síndrome de Fanconi, anemia falciforme, Diabetes Mellitus, doença de Chron.⁷ As possíveis etiologias estão sumarizadas na tabela I.

Tabela I: Diversas etiologias da Glomerulopatia Membranosa^{7,8}
GM primária/idiopática
<p>GM secundária</p> <p>Infeção: hepatite B e C, sífilis, malária, schistosomíase, lepra, filariose</p> <p>Cancro: mama, colón, pulmão, estômago, rim, esófago, neuroblastoma</p> <p>Fármacos: ouro, mercúrio, penicilamina, AINEs, probecenide</p> <p>Doenças Autoimunes: lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatóide, cirrose biliar primária, dermatite herpetiforme, pênfigo bolhoso, miastenia gravis, síndrome de Sjögren, tiroidite de Hashimoto</p> <p>Outras doenças sistémicas: síndrome de Fanconi, anemia falciforme, diabetes mellitus, doença de Chron, sarcoidose, Guillan-Barré, doença de Weber-Christian, hiperplasia angiofolicular linfóide</p>

Epidemiologia

A GM pode ocorrer em todos os grupos étnicos e em qualquer idade.² A GM primária é mais comum em adultos do que em crianças. A idade média de apresentação é, atualmente, 50 a 65 anos, tendo aumentado 2 décadas nos últimos anos. Este subtipo é mais frequente em homens do que mulheres, numa razão de 2:1, e em caucasianos. A incidência anual atual é de 8 a 10 casos por milhão nos países ocidentais.^{9,10}

Patogénese

O primeiro achado histopatológico da GM é a formação de complexos imunes na interface entre os podócitos e a membrana basal glomerular (MBG) ao longo da superfície externa da membrana capilar, com ativação do complemento. Isto resulta em mudanças nos podócitos com deposição de matriz extracelular entre e à volta dos depósitos imunes, espessamento da MBG e em alguns casos glomeruloesclerose focal, atrofia tubular e fibrose intersticial. Inicialmente, os glomérulos têm uma aparência histologicamente normal, podendo ser confundidos com doença de lesões mínimas, se apenas se recorrer a microscopia ótica.¹¹

Relativamente à interação entre anticorpos e complemento é reconhecida a positividade da coloração para C3 e C5b-9 em biópsias renais de doentes com GM primária. No entanto, o processo específico da ativação deste sistema e a sua contribuição para o fenótipo clínico após ativação autoimune não é claro. As evidências apontam para que, na GM primária, a via da lectina esteja envolvida já que há evidência de deposição da proteína de ligação da manose. No entanto, nos doentes com um défice genético e funcional desta via há ativação da via alternativa. Quanto à ativação do complemento pela via clássica, esta é detetada através da deposição de C1q podendo ocorrer em alguns casos de GM primária mas estando mais associada à GM secundária.⁹

O complexo C5b-9, complexo de ataque à membrana presente no fim da ativação do complemento independentemente da via pela qual é ativado dá origem a uma cascata de reações que envolve mudanças estruturais e funcionais, como dano oxidativo, influxo de cálcio e ativação da fosfolipase A2, assim como produção de metabolitos do ácido araquidónico e citocinas, *stress* no retículo endoplasmático, dano no DNA e alteração do citoesqueleto.¹¹

Desde a década de 60 ficou claro que a imunoglobulina G (IgG) está associada à GM autoimune através do modelo da nefrite de Heymann, um modelo animal que permite compreender a patogénese da GM primária e explica a cascata de reações atrás descritas. Este modelo provou que os depósitos autoimunes subepiteliais que continham o antígeno alvo megalina e anticorpos antimegalina eram formados *in situ* e eram responsáveis pela GM, sendo histológica e clinicamente semelhante ao que se passa nos humanos. No entanto, a megalina não é expressa nos podócitos humanos não sendo, portanto, o antígeno alvo na GM primária nos humanos.¹

Em 2002, a endopeptidase neutra foi identificada como o antígeno responsável pela GM aloimune pré-natal, uma patologia rara, e foi esta descoberta que provou que antígenos nos podócitos humanos podem servir como alvo de anticorpos podocitários. A passagem transplacentar de anticorpos anti-endopeptidase neutra de grávidas com deficiência de endopeptidase neutra aloimunizadas numa gravidez anterior induz a deposição subepitelial de complexos que contém este anticorpo no feto. A síndrome nefrótica só resolve meses após o nascimento com a eliminação destes depósitos que contém as frações de complemento presentes no modelo apresentado previamente por Heymann.¹

Só em 2009, com a identificação do PLA2R dos podócitos como alvo antigénicos em mais de 70% dos casos de GM primária, é que foi comprovado o papel central dos anticorpos no mecanismo desta entidade clínica.^{5,9}

O autoantígeno PLA2R consiste numa glicoproteína transmembranar podocitária pertencente à família das lectinas tipo C.¹² Ainda que a sua função no ser humano careça de confirmação, assume-se pelo facto de ter uma estrutura semelhante à dos recetores homólogos dos coelhos e roedores. De acordo com o modelo de Manchester, o recetor estruturalmente é composto por um anel cuja porção N-terminal contém um domínio de cisteína-ricina (CysR) com uma cauda terminal de *C-type lectin-like domains* (CTLD) 4-8.¹³ O epítipo recombinante reconhecido pelo anticorpo localiza-se no domínio de ricina da porção N terminal. Além destes domínios existem outros que são o alvo de alguns anticorpos anti-PLA2R: o CTLD1 e CTLD7, que parecem ser consequência do desenvolvimento de autoanticorpos contra o epítipo dominante de ricina e, provavelmente, representam casos de *spreading* de epítipos.⁹ É sugerido que a reatividade dos antiPLA2R contra o CysR está associada a bom prognóstico, enquanto a reatividade contra o CTLD1 e CTLD7 está associada a doença ativa e a pior prognóstico. Pelo facto dos doentes com reatividade contra o CysR serem mais novos é sugerido que os anticorpos sejam inicialmente dirigidos contra este domínio. Mais tarde, quando fatores ambientais requerem a ativação do sistema imune, como durante a infeção, alergias, ou outro, há provavelmente indução de *spreading* dos epítipos para o CTLD1 e CTLD7, aumentando a gravidade da doença.¹³

Em 2014 foi identificado um novo autoantígeno, a trombospondina tipo 1, domínio 7A (THSD7A), encontrado em cerca de 5 a 10% dos doentes com GM primária que são negativos para anti-PLA2R, sendo esta percentagem mais elevada na população oriental. Há ainda casos de GM primária em que foi detetada positividade quer para o anti-THSD7A, quer para o anti-PLA2R.^{9,14}

Apesar da descoberta destes autoantígenos há cerca de 10 a 20% de doentes com GM primária que são anti-PLA2R e anti THSD7A negativos, o que levanta a hipótese de haver outros sistemas de autoantígeno/autoanticorpo responsáveis por esta doença. Alguns deles estão atualmente em estudo, nomeadamente antígenos citoplasmáticos como alfa enolase, aldose redutase e superóxido dismutase, pois foi verificada a presença de elevados títulos de IgG contra estes antígenos em doentes com GM.⁹

Quanto à genética, sabe-se também que a associação com certos alelos do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, particularmente com o HLA-DQA1, confere uma predisposição genética para o desenvolvimento da GM. Quando os doentes são homozigóticos para HLA-DQA1 e variantes de PLA2R1, a correlação parece aumentar significativamente, ou seja, verifica-se que na presença de ambos é mais provável que os indivíduos desenvolvam GM. A expressão homozigótica do alelo HLA DQA1 confere um maior risco de doença quando comparada à do alelo PLA2R. Há também a hipótese de

diferentes alelos estarem associados a diferentes idades de aparecimento da doença, mas tal questão permanece em estudo.^{11,15} Apesar da suscetibilidade genética ao anticorpo anti THSD7A ainda não ter sido determinada há uma forte associação com o alelo patológico do HLA DQA1, demonstrada através da análise de biópsias renais, o que sugere um gene HLA em comum entre ambos.¹⁶

Em suma, *Salant et al.* defende a hipótese desta patologia poder resultar de três condições. Uma delas é a presença de alelos HLA-DQA1 que aumentam a suscetibilidade à autoimunidade, outra são os polimorfismos do PLA2R que provocam uma alteração conformacional que poderá funcionar como autoantígeno e ser o alvo dos anticorpos e, por fim, a produção Ig hipogalactosilada anti-PLA2R que ativa o complemento através da via das lectinas e provoca a reação contra os autoantígenos.⁴

Apesar da descoberta do anticorpo anti-PLA2R na superfície dos podócitos humanos e das várias hipóteses formuladas e investigação associada, a patogénese exata da GM primária permanece em estudo.⁵

Manifestações Clínicas

A maioria dos doentes com GM manifesta-se com síndrome nefrótica. A evolução da sintomatologia é lenta porque são consequência da lesão podocitária que ocorre gradualmente.² Clinicamente, esta síndrome consiste na presença de sinais como proteinúria nefrótica (>3,5 g/dia) não seletiva, hipoalbuminémia (<3,5 g/dL), edema, hipercolesterolemia e hipertensão. Está também frequentemente associada a hipercoagulabilidade e défices imunológicos. Pode ocorrer, mas menos frequentemente, hematuria microscópica.^{7,17} À apresentação, apenas aproximadamente 10% tem alteração da função renal.⁸

A proteinúria é o achado mais comum. Um estudo que recorreu à base de dados do Toronto Glomerulonephritis Registry, uma base de dados que inclui todos os casos de glomerulonefrite comprovada através de biópsia na área de Toronto desde 1974, verificou que cerca de 25 a 30% dos doentes apresentam proteinúria sub-nefrótica (<3,5 g/dia), e os restantes apresentam proteinúria nefrótica.¹⁸

O edema é devido a hipoalbuminémia, com desvio do fluído para o espaço intersticial, ou é secundário à retenção de água e sódio. Em certos casos deve proceder-se à instituição de terapêutica farmacológica. Quando o edema é marcado e generalizado pode evoluir para anasarca.⁷

A GM membranosa associa-se a um estado pró-trombótico. Tendo como base os doentes com síndrome nefrótica, o estudo de *Rankin et al.* demonstrou que aqueles que estão em maior risco de sofrer eventos tromboembólicos (TE) são os que têm GM primária. Os doentes que apresentam hipoalbuminémia estão numa situação de maior risco, porque é o fator de risco independente mais importante para a ocorrência de eventos TE, sendo pior quando se manifesta nos primeiros seis meses após o diagnóstico e quando a hipoalbuminémia é acentuada.^{19,20}

A GM cursa também com hipercolesterolémia e a hipertensão, contribuindo para o aumento do risco de doença cardiovascular (CV). O risco de infeção está aumentado devido à perda de Ig na urina. As neoplasias também são mais comuns, e a maioria ocorre naqueles com anticorpos anti-THSD7A.¹⁶

Não foi possível identificar a associação da hipercolesterolémia com os eventos CV independentemente da síndrome nefrótica, porque grande parte dos doentes com GM e síndrome nefrótica apresentam também hipercolesterolémia, ao contrário daqueles com proteinúria não nefrótica. A elevada incidência de eventos CV na GM pode ser equiparada à da doença renal crónica (DRC) em estadio 5, tendo isto importantes implicações no tratamento.¹⁴

A longo prazo a maior preocupação é a progressiva perda de função renal, já que nos não tratados cerca de 35% desenvolvem doença renal em estadio 5 em 10 anos, segundo *Cattran et al.* Há alguns fatores de risco para progressão da GM primária, devendo ser prestada especial atenção a estes doentes. Estes incluem idade avançada, sexo masculino, creatinina sérica e proteinúria elevadas no momento do diagnóstico ou durante o follow up, elevação persistente dos anticorpos anti-PLA2R após o tratamento, presença de C3 na biópsia renal e aumento da excreção urinária de C3dg e C5b-9 e encontram-se sumarizados na tabela II.^{17,18} É de salientar que dados mais atuais suportam a ideia de que a idade está mais associada ao processo patológico à apresentação do que diretamente à severidade da doença, e que o sexo está mais associado ao grau de proteinúria à apresentação. Assim, a idade e o sexo não são fatores de risco independentes para a progressão da doença.¹¹

Tabela II: Fatores de risco para progressão da Glomerulopatia Membranosa Primária^{10,11}
Idade avançada
Sexo masculino
Creatinina sérica elevada
Albumina sérica <1,5g
Proteinúria elevada, persistente durante 6 meses
Elevação persistente de anti-PLA2R
C3 na biópsia renal
Aumento da excreção urinária de C3dg e C5b-9
Aumento da excreção urinária de IgG
Esclerose focal glomerular
Doença tubulointersticial

História Natural

O curso da GM primária é variável⁴, mas durante muitos anos verificou-se o seguinte padrão: um terço dos doentes apresentava remissão completa, outro terço proteinúria persistente com função renal normal e o restante terço progressão com falência renal progressiva.^{2,21} No entanto, essa regra tem vindo a modificar-se e alguns estudos apontam para que 75% dos doentes terão, pelo menos, uma remissão parcial nos 5 anos após o diagnóstico e os restantes 25% irão necessitar de terapêutica de substituição renal ou morrer.^{9,22}

Considera-se que há remissão completa quando a proteinúria é <0,3g/dia na ausência de terapêutica imunossupressora ou declínio da função renal. É confirmada por dois valores mensurados com pelo menos 1 semana de intervalo. A remissão parcial é definida como proteinúria <3,5 g/dia e uma redução de 50% ou mais comparativamente com os valores à apresentação. Confirma-se por dois valores mensurados com pelo menos 1 semana de intervalo e com taxa de filtração glomerular estável, isto é, mantém o mesmo valor ou apresenta uma diminuição <15%.^{10,21}

Há estudos que demonstram que, à apresentação, os únicos fatores que estão associados a uma maior probabilidade de remissão espontânea são o sexo feminino e proteinúria não nefrótica. Verificou-se também que, relativamente aos doentes com

síndrome nefrótica, aqueles que têm GM primária têm menor percentagem de remissões espontâneas. Quando ocorrem são ao final de um maior período de tempo, sendo este proporcional ao grau de proteinúria.^{10,11} No entanto, independentemente do nível de proteinúria inicial, é sugerido que nos casos em que há uma redução de 50% nos valores de proteinúria no espaço de um ano é mais provável verificar-se uma remissão espontânea subsequente.²³

Quanto aos anticorpos anti-PLA2R é importante a sua quantificação, mesmo que haja a confirmação de que se trata de uma GM primária, porque os seus níveis dão-nos informação adicional sobre a atividade da doença e ajudam a orientar o tratamento. Registou-se uma correlação entre níveis mais baixos de anticorpos e percentagens mais elevadas de remissão espontânea da doença. Para a ocorrência de recidiva não se verificou esta associação.²⁴

Nos estadios iniciais, o aumento serológico dos anticorpos anti-PLA2R surge depois de já haver proteinúria e depósitos glomerulares. Teoricamente, isto acontece porque os níveis de anti-PLA2R ainda não atingiram valores suficientemente elevados para serem detetados. Logo, a biópsia é mais sensível que os anticorpos anti-PLA2R circulantes.^{25, 26} É importante salientar que o mesmo acontece na recuperação. A remissão serológica verifica-se quando ainda há proteinúria e depósitos nos glomérulos, o que nos indica que o tratamento está a ser eficaz. A manutenção dos níveis de proteinúria residual pode traduzir apenas cicatrizes glomerulares ou tubulointersticiais em vez de doença ativa como se assume atualmente.²¹

Há bastantes casos de recidiva de doença mesmo quando há remissão parcial dado que a proteinúria persiste, e mesmo que não seja nefrótica assume-se que indica presença da doença ativa. A percentagem de recidiva é de 50% naqueles em que se verifica uma remissão parcial. A recidiva após remissão completa ocorre em alguns casos e é difícil prever quanto tempo acontecem após a resolução do primeiro episódio, tendo sido relatados casos de recidivas 20 anos após a primeira remissão. Apesar disto, doentes que atingem a remissão quer seja parcial ou completa têm uma redução da progressão e aumento da sobrevida renal, comparativamente com aqueles que nunca atingem remissão.^{11,27}

Diagnóstico

A distinção entre GM primária e secundária é essencial. A combinação de uma boa história clínica, exames laboratoriais e biópsia renal constituem pilares para a exclusão de causas secundárias.²

O diagnóstico definitivo requer biópsia renal. As alterações vasculares e tubulointersticiais geralmente não estão presentes nas biópsias destes doentes. Quando presentes associam-se a outras manifestações como hipertensão ou idade avançada e não à gravidade da GM. Quando não é possível realizá-la a biópsia pode concluir-se, com um elevado nível de confiança, que a doença está presente quando os doentes apresentam serologia positiva para anticorpos anti-PLA2R. Por outro lado, quando estes anticorpos são negativos não é possível excluir o diagnóstico de GM primária.¹¹

Ensaio serológicos realizados nos últimos anos, como testes de imunofluorescência indireta e *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA possibilitaram medições de anticorpos de PLA2R circulantes sensíveis, específicas e quantitativas.¹²

Histologicamente, verifica-se a presença dos antígenos PLA2R ou THSD7A ligados a IgG. O padrão histológico varia com diversos fatores, nomeadamente com a idade e etnia. No entanto, a presença de PLA2R nos glomérulos também se verifica em etiologias secundárias como sarcoidose, infeções víricas e neoplasias.⁹

Microscopia Ótica

Nos estadios primários da doença quer os glomérulos quer o interstício têm uma aparência normal. Apesar de já estarem presentes alterações só são visualizadas através de microscopia eletrónica ou imunohistologia. O estadio seguinte consiste num espessamento da MBG visualizável através da microscopia ótica com as colorações de hematoxilina eosina ou com ácido periódico de Schiff. Com a coloração de metenamina de prata de Grocott podem ser visualizáveis projeções espiculadas da MBG entre os depósitos. Mais tarde, pode haver reabsorção dos depósitos imunes, o que resulta em espaços não lucentes na MBG. As alterações consistem em mudanças quer nos podócitos quer na MBG, mas não se verifica hiperplasia glomerular.^{9,11}

Imunohistoquímica

Através deste método verifica-se um padrão granular de deposição subepitelial de IgG e C3 na parede dos capilares glomerulares. A classe de IgG que predomina na GM primária é a IgG4.¹³ Caso haja coloração positiva para outras subclasses como IgG1, IgG3, IgA ou IgM aponta mais para que se trate de GM secundária. Outra forma de os distinguir

é a presença de depósitos imunes subepiteliais e intramembranosos na GM primária e raros depósitos mesangiais, enquanto na GM secundária são comuns depósitos imunes subepiteliais, mesangiais e subendoteliais.¹¹

Microscopia Eletrónica

A presença de depósitos subepiteliais densos visualizados através de microscopia eletrónica é semelhante à deposição de IgG. Na GM primária a formação de depósitos imunes localiza-se na membrana subepitelial, os depósitos mesangiais são raros e os subendoteliais estão ausentes. Na fase inicial da doença os depósitos são homogéneos, com apagamento dos processos podocitários e alterações mínimas da MBG, constituindo isto o primeiro estadio da doença. No segundo estadio, os depósitos e a MBG encontram-se misturados, sendo visíveis projeções espiculadas da MBG através de microscopia eletrónica e em microscopia ótica com a coloração de metenamina de prata. No estadio III as projeções são mais extensas, e os depósitos podem ficar rodeados por MBG neoformada. Por fim, no estadio IV a MBG encontra-se espessada, os depósitos conseguem visualizar-se melhor e as projeções espiculadas são menos aparentes.¹¹ Os diversos estadios encontram-se sumarizados na tabela III.

Tabela III: Alterações visíveis na microscopia eletrónica na GM^{8,11}	
Estadio I	Depósitos homogéneos; Apagamento dos processos podocitários; Alterações mínimas da MBG
Estadio II	Projeções espiculadas da MBG
Estadio III	Maior extensão das projeções da MBG Neoformação de MBG
Estadio IV	MBG espessada Depósitos melhor visualizados Projeções espiculadas menos aparentes

Diagnóstico Diferencial

Os principais diagnósticos diferenciais são com patologias que cursam com síndrome nefrótica, nomeadamente doença de lesões mínimas, glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulopatia membranoproliferativa - tipo I ou tipo II, amiloidose, doença de depósito de cadeias leves, nefrite lúpica e nefropatia diabética. Quando a síndrome nefrótica não está presente o diagnóstico diferencial torna-se mais complexo.¹¹

A biópsia renal é essencial para o diagnóstico diferencial.

Tratamento e follow-up

É importante o tratamento da GM pelo risco elevado de evoluir para DRC, condição associada a uma elevada morbimortalidade. À apresentação, a maioria dos doentes tem a função renal preservada, e a sua deterioração não é imediata, sendo um dos objetivos principais do tratamento evitar esta progressão.²¹

É necessário ter em conta as manifestações específicas da patologia, mas também as manifestações sistémicas associadas à síndrome nefrótica. Deste modo, o tratamento conservador, ou seja, o tratamento das complicações associadas à síndrome nefrótica, deve ser proporcionado a todos os doentes.^{11,17}

Devido ao elevado número de doentes com eventos CV adversos principalmente a longo prazo, a sua prevenção também deve ser considerada um dos objetivos principais no tratamento. Devem ser instituídas medidas não farmacológicas como a cessação tabágica, assim como a restrição proteica cujos níveis devem ser ajustados consoante os valores de proteinúria do indivíduo em causa.¹⁴

Quanto à tensão arterial, o seu controlo visa conferir proteção CV e renal. É recomendada a redução de cloreto de sódio na dieta para 1,5 a 2 g/dia nos hipertensos, e o valor alvo da tensão arterial é 125/75 mmHg nos indivíduos que apresentam proteinúria superior a 1 g/dia.¹¹ Em geral, quem se apresenta com hipercolesterolemia secundária a síndrome nefrótica deve iniciar tratamento com estatinas, devido ao risco aumentado de doença CV. Há casos em que o risco CV é tão elevado que é benéfico associar ácido acetilsalicílico à terapêutica anti-dislipidémica.

As complicações associadas a um estado de hipercoagulabilidade poderão exigir uso de anticoagulantes em determinadas situações. Está indicado o uso de heparina de baixo peso molecular ou não fracionada e, posteriormente, de anticoagulação oral com varfarina a todos os doentes que têm um evento TE. Nos doentes que não tiveram nenhum

evento adverso mas apresentam elevado risco para o seu desenvolvimento, os valores analíticos exatos a partir dos quais é necessária anticoagulação são difíceis de definir devido à grande variabilidade de riscos individuais quer de TE quer de sangramento.¹⁹

Apesar de todas as limitações, as *guidelines* mais recentes sugerem a profilaxia com varfarina em doentes com GM primária e síndrome nefrótica, com albumina <2,5 g/dL e riscos trombóticos da população geral.^{10,20}

Apesar do tratamento conservador ser imprescindível e o seu início precoce estar recomendado pelas *guidelines* da *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* em todos os doentes com proteinúria, é muito improvável que os doentes com valores persistentes superiores a 5 g/dia atinjam remissão completa ou parcial sem uma intervenção mais agressiva.¹¹ Já nos doentes que apresentam proteinúria sub-nefrótica, a função renal permanece estável a longo prazo apenas com tratamento conservador, estando recomendados inibidores da enzima da conversão da angiotensina (IECAs) ou antagonistas dos recetores de angiotensina II.²⁸ Apesar do excelente prognóstico associado à proteinúria não nefrótica é imprescindível um seguimento rigoroso dado que é possível que os doentes progridam para proteinúria nefrótica, altura em que a doença passa a seguir um curso semelhante ao daqueles doentes que têm proteinúria nefrótica desde a apresentação.¹⁸

Está em estudo um novo biomarcador que pode ser útil para perceber qual o risco de progressão da doença e para prever a resposta ao tratamento, e que tem a vantagem de ser mais facilmente obtido: a IgG urinária. É sugerido que os seus níveis se correlacionam com os níveis de anticorpos anti-PLA2R e com valores séricos de creatinina elevados, no entanto isto carece de uma investigação mais profunda.^{25,29}

Apesar de pouco frequente, alguns doentes podem apresentar remissão espontânea mesmo com valores de proteinúria >12 g/dia pelo que a monitorização da proteinúria e da taxa de filtração glomerular é recomendada pelo menos durante 6 meses antes de iniciar terapêutica imunossupressora. Como as indicações da KDIGO têm como base a história natural da doença, *Van den Brand et al.* realizaram um estudo em larga escala de modo a avaliar diretamente as repercussões do uso da terapêutica conservadora durante 6 meses *versus* tratamento imunossupressor imediato. Os resultados corroboram as indicações das *guidelines*. O início imediato de terapêutica imunossupressora apresentou resultados semelhantes àqueles em que o uso dos imunossupressores foi adiado. Além disso, há importantes efeitos adversos devido à toxicidade dos fármacos em uso que devem ser tidos em conta.²³

Em suma, os critérios para iniciar terapêutica com fármacos imunossupressores são restritos. Apenas se inicia quando há proteinúria nefrótica, que não diminuiu mais de 50% desde o início dos 6 meses de observação apesar de terapêutica conservadora otimizada; caso haja um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 30% durante o período de observação, ou cujo aumento possa ser explicado por outras causas; ou ainda caso os doentes apresentem sintomas debilitantes que ameacem a vida. Recentemente foi sugerido que há uma correlação entre os níveis dos anticorpos anti-PLA2R e a proteinúria, estando atualmente indicado o início de terapêutica mais agressiva naqueles que apresentem elevados valores de anticorpos anti-PLA2R, valores que não estão especificados.^{11,24} Por outro lado, há estudos que apontam para que quando há diminuição do tamanho dos rins na ecografia, presença de fibrose intersticial tubular acentuada, atrofia tubular ou esclerose glomerular na biópsia acompanhada por elevação persistente da creatinina (>3,5 mg/dL) ou DRC estadio 4 ou 5 é possível que já não haja benefício em iniciar tratamento com imunossupressores.¹⁰

De acordo com esta informação foi estabelecido um algoritmo que atribuiu aos doentes um risco baixo, médio ou elevado de desenvolver DRC nos 10 anos subsequentes e permite orientar o tratamento.

Quando se verifica proteinúria <4 g/dia e clearance de creatinina normal num período de 6 meses há um risco de 8% de desenvolvimento de DCR nos 10 anos seguintes, o que é considerado um baixo risco de progressão para DRC. Estes doentes, além do tratamento conservador, devem ser monitorizados através da proteinúria e clearance de creatinina a cada 3 meses durante 2 anos, e depois disso 2 vezes por ano.

Quando a proteinúria está entre 4 e 8 g/dia durante um período maior que 6 meses, com clearance de creatinina normal ou próxima do normal, e estável durante esse período, o risco de desenvolvimento de DRC em 10 anos é 50-55%, o que é considerado um risco intermédio de progressão.

Quando a proteinúria é >8 g/dia durante esse período, independentemente do grau de disfunção renal, o risco de desenvolvimento de DRC é 65-80% nos 10 anos seguintes, o que é considerado um risco elevado de progressão.¹⁰

A escolha entre os fármacos imunossupressores disponíveis permanece controversa e todos apresentam uma toxicidade significativa, motivo pelo qual apenas são usados nos doentes que têm um elevado risco de progressão da doença.¹¹

A terapêutica imunossupressora de primeira linha consiste no uso de fármacos citotóxicos, habitualmente ciclofosfamida, e glicocorticóides ou, alternativamente,

inibidores da calcineurina em baixa dose com glicocorticóides, sendo o primeiro regime, designado esquema de Ponticelli, o preferido nos doentes de alto risco. Aqueles que não respondem a um dos regimes são tratados com o outro. Quando não há resposta geralmente recorre-se ao rituximab.¹⁰

O esquema de Ponticelli modificado consiste num esquema de tratamento de seis meses em que no primeiro mês são administrados glicocorticóides (metilprednisolona) nos três primeiros dias por via endovenosa e posteriormente orais (prednisolona). No segundo mês, o fármaco administrado é a ciclofosfamida oral diariamente. O primeiro mês é igual ao terceiro e quinto, e o segundo mês é igual ao quarto e sexto.

Após o tratamento, a proteinúria pode demorar entre 12 a 18 meses a atingir a diminuição desejada.⁹ Apesar deste regime ser amplamente utilizado, a quantidade de efeitos adversos levou à procura de alternativas ao seu uso. Os principais efeitos adversos deste esquema são infeção, cistite hemorrágica (associado apenas à ciclofosfamida), supressão da medula óssea, especialmente com leucopenia, e infertilidade.² Além disso, os agentes alquilantes conferem um risco de neoplasia 3 vezes aumentado, em comparação com a restante população. O clorambucilo foi substituído pela ciclofosfamida no esquema de Ponticelli, porque apesar de ambos terem a mesma eficácia, o segundo apresenta menos efeitos adversos.⁹

Além destes, os outros fármacos mais estudados são um inibidor da calcineurina, a outra classe além dos agentes alquilantes que é considerada de primeira linha pela KDIGO, e um anticorpo monoclonal. Estes fármacos são o tacrólimus e o rituximab, respetivamente.

Os principais efeitos adversos dos inibidores da calcineurina são intolerância à glicose, hipertensão, dor torácica, diarreia, artrite gotosa, cefaleias e tremores. A ciclosporina está ainda associada a hirsutismo e hipertrofia gengival, sendo usada raramente.² A recidiva com estes agentes é mais frequente, no entanto, em mulheres em idade fértil prefere-se este fármaco, já que muitos agentes previamente mencionados estão contraindicados na gravidez.

Quanto ao rituximab, uma das suas principais desvantagens é o custo elevado. Apesar disto, o estudo de *Hamilton et al.* sugere que, se considerarmos os custos dos fármacos ao longo de todo o curso da doença, o tratamento com rituximab é mais económico que a terapêutica *gold standard*.³⁰ O estudo de *Rosenzweig et al.* verificou que os doentes que respondem ao rituximab têm uma redução do número de células T reguladoras - CD4+ comparativamente com os não respondedores, que ao final de 8 dias apresentam elevação nos níveis de células T. É sugerido que se monitorizem os níveis de células T de modo a predizer a resposta ao rituximab.³¹

Os doentes são considerados não responsivos aos imunossupressores quando não se verifica uma diminuição substancial da proteinúria, ou seja, uma redução de 30-50% dos valores iniciais, após 4 a 6 meses de terapêutica. Nos não responsivos recomenda-se que se tente outro regime. As doses iniciais são as mesmas prescritas para a terapêutica inicial. Geralmente espera-se 3 a 6 meses após a cessação do agente citotóxico para iniciar o inibidor da calcineurina, a não ser que o doente apresente sintomas graves ou um aumento súbito da creatinina sérica devido à GM ativa.

Verificou-se a ocorrência de muitos casos de doentes não responsivos ou que apresentam recidiva após tratamento. Assim, recentemente levantou-se a possibilidade do uso de outros regimes terapêuticos que estão atualmente em estudo.

É sugerido que se trate a GM como uma doença crónica que exige tratamento de manutenção. Os esquemas apresentados incluem indução com agentes alquilantes, com ou sem corticosteróides associados, ou rituximab e manutenção com azatioprina ou micofenolato de mofetil.⁹ Como alternativa, também é sugerida a manutenção com inibidores da calcineurina em baixa dose.²

Há ainda algumas terapêuticas alternativas que podem ser usadas na GM, no entanto, a sua eficácia é inferior ou ainda se encontram em estudo. A hormona adrenocorticotrófica sintética (ACTH) é administrada apenas em não respondedores ao tratamento com glicocorticóides e agentes alquilantes.²⁹ O seu mecanismo de ação permanece por esclarecer. Atualmente encontra-se em estudo uma formulação de ACTH em gel a ser usada em combinação com corticosteróides e agentes alquilantes ou inibidores da calcineurina.^{10,28}

O micofenolato de mofetil foi testado em monoterapia e associado a glicocorticóides. A sua eficácia parece ser inferior à dos agentes citotóxicos quanto à redução da proteinúria, e além disso está associado a muitas recidivas. Não há informação sobre o seu efeito na sobrevida renal a longo prazo, e não se sabe se é seguro administrá-lo devido ao reduzido número de ensaios realizados com resultados esclarecedores.^{9,32}

Há ainda outras terapêuticas em estudo, como Ig endovenosa ou azatioprina mas ainda não foram encontradas evidências seguras para o seu uso.

Outro fármaco já sujeito a ensaios que não comprovaram a sua eficácia é o eculizumab, um inibidor da fração C5 do complemento. No entanto, após a descoberta dos anticorpos anti-PLA2R e da possibilidade de os monitorizar serologicamente, assim como

ao C5b-9, é sugerido que se voltem a estudar os efeitos desta inibição, especialmente quando associada a terapêutica imunossupressora.⁹

Nos doentes com anticorpos anti-PLA2R circulantes sujeitos a transplante, a recidiva da GM é frequente. Além disso há casos de GM de novo em doentes submetidos a transplante renal por outras causas. Antes do transplante, nos doentes que têm níveis elevados destes anticorpos propõe-se a administração de rituximab apesar das evidências serem limitadas. Após o transplante, a persistência ou reaparecimento dos anticorpos sugerem recorrência da doença. Nestes doentes inicia-se tratamento conservador e recorre-se ao rituximab em alguns casos. Caso a proteinúria continue a aumentar ou a função renal continue a deteriorar-se aconselha-se o uso de ciclofosfamida. A GM de novo surge mais tardiamente que a recorrente e, apesar da proteinúria à apresentação não ser elevada, apresenta uma elevada probabilidade de perda do enxerto renal. Nestes casos, o tratamento tem como base a terapêutica conservadora e o aumento da dose dos fármacos imunossupressores em uso. Caso se continue a verificar um agravamento da situação clínica aconselha-se o uso de rituximab.²⁶

Limitações

As descobertas dos últimos anos têm contribuído para tornar a abordagem ao doente mais dirigida ao processo patológico subjacente, no entanto à medida que a investigação progride surgem mais questões por esclarecer.

Relativamente aos anticorpos ainda não é certo qual o melhor método para quantificar os anticorpos anti-PLA2R e anti-THSD7A. Surge também a necessidade de investigar a possibilidade de haver níveis de anticorpos abaixo dos quais a terapêutica imunossupressora é ineficaz. Levantaram-se questões acerca da utilidade de usar mais regimes que combinam vários fármacos e, portanto, cujos efeitos adversos são menores, sendo necessários mais estudos para verificar se têm a mesma eficácia quando usados nestes esquemas. Outro facto a ter em conta são as evidências que a diminuição da taxa de filtração glomerular, método usado para avaliar a função renal nestes doentes mas que subestima os danos irreversíveis a nível glomerular, devendo o seu uso ser cuidadoso.^{9,16}

Houve mudanças na população nos últimos anos, que já não é a mesma que constituiu a base das investigações até então. A incidência de obesidade aumentou drasticamente e a idade média de apresentação da GM também, fatores que aumentaram, por exemplo, o risco do uso das terapêuticas atuais pois estão associadas a muitas comorbilidades.⁹

Conclusão

A descoberta do anticorpo antifosfolipase A2 possibilitou mudanças na abordagem da GM primária. O diagnóstico é mais direto, devido à elevada especificidade desses anticorpos, ou seja, quando positivos podemos inferir com um elevado grau de confiança que estamos perante um caso de glomerulonefrite membranosa primária. O tratamento continua a ter como base os mesmos agentes, mas os anticorpos são mais uma ferramenta na tomada de decisão dos clínicos. Dão indicações acerca de quando é necessário fazer uma escalada de terapêutica e quando esta é eficaz. São também importantes para prever a probabilidade de remissão, e até para prever o sucesso perante o transplante renal. Estes dados são possíveis inferir mais precocemente porque as alterações nos valores dos anticorpos verificam-se primeiro que alterações na proteinúria e imunohistoquímica.

No entanto, não foram estabelecidos valores exatos quer de anticorpos quer de duração de terapêutica a partir dos quais podemos tirar conclusões com certezas, como por exemplo, por quanto tempo se deve manter a resposta parcial para que isso traduza uma melhoria do *outcome* renal.²⁷ Assim, é sugerido que se faça uma abordagem serológica individualizada, que complemente a abordagem previamente utilizada. Deste modo será possível orientar a terapêutica, podendo haver suspensão da terapêutica mais cedo do que se pensava anteriormente, diminuindo a exposição a fármacos tóxicos, e melhorando o prognóstico desta patologia.^{2,26}

Atualmente, os avanços mais significativos para compreensão desta doença têm sido em campos como a genética, biologia molecular e bioquímica. No entanto, continuam por esclarecer quais os *triggers* ambientais e genéticos responsáveis pela manifestação desta patologia, os mecanismos exatos de ativação do complemento e como se processa o reconhecimento dos epítomos.³ A investigação deve continuar de modo a estabelecer ao certo quais os alelos que aumentam o risco de progressão da doença, aprofundar quais se associam a uma manifestação mais precoce e mais grave da doença, se influenciam o tratamento conferindo, por exemplo, resistência a fármacos, se variam consoante os diferentes grupos étnicos, entre outros fatores. Além disto, mantém-se o problema da toxicidade elevada dos fármacos utilizados na terapêutica imunossupressora, que acarretam muitos efeitos adversos.

Em suma, o diagnóstico precoce, a exclusão rápida de causas secundárias de GM e uma abordagem terapêutica individualizada possibilitam uma intervenção mais dirigida de modo a evitar a progressão da doença e proporcionar uma melhor qualidade de vida ao doente. Apesar disso, ainda há muitas questões que permanecem por esclarecer, sendo necessários mais estudos em larga escala no futuro.²

Bibliografia

1. Qin W, Beck L, Zeng C, et al. Anti-phospholipase A2 Receptor Antibody in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1137-43.
2. Cattran D, Brenchley P. Membranous nephropathy: thinking through the therapeutic options. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:22-9.
3. Debiec H, Ronco P. Immune Response against Autoantigen PLA2R Is not Gambling: Implications for Pathophysiology, Prognosis, and Therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;27(5):1275-7.
4. Ponticelli C, Glassock J. Glomerular Diseases: Membranous Nephropathy - a Modern View. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;9(3):609-16.
5. Beck L, Bonegio R, Lambeau G, et al. M-type Phospholipase A2 Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21.
6. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:348-58.
7. Lewis J, Neilson E. Glomerular Diseases In: Kasper D, Hauser S, Jameson J, Fauci A, Longo D, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
8. Nachman P, Jennette J, Falk R Primary Glomerular Disease. In: Taal M, Chertow G, Marsden P, Skorecki K, Yu A, Brenner B editor. *Brenner & Rector's The Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
9. Cattran D, Brenchley P. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91:566-74.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter Suppl*. 2012;2:139-274.
11. Salant D, Cattran D. Membranous Nephropathy. In: Johnson R, Feehally J, Floege J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
12. Debiec H, Ronco P. Immune Response against Autoantigen PLA2R Is not Gambling: Implications for Pathophysiology, Prognosis, and Therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1275-7.
13. Seitz-Polski B, Dolla G, Payré C, et al. Epitope Spreading of Autoantibody Response to PLA2R Associates with Poor Prognosis in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:1517-33.
14. Lee T, Derebail V, Kshirsagar A, et al. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016;89(5):1111-8.
15. Mladkova N, Kiryluk K. Genetic Complexities of the HLA Region and Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1331-4.
16. Larsen C, Cossey L, Beck L. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol*. 2016;29(4):421-6.
17. Couser W. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):983-97.
18. Hladunewich A, Troyanov S, Calafati J, Cattran C. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1417-22.
19. Rankin A, McQuarrie E, Fox J, Geddes C, MacKinnon B. Venous Thromboembolism in Primary Nephrotic Syndrome - Is the Risk High Enough to Justify Prophylactic Anticoagulation? *Nephron*. 2017;135:39-45.
20. Lee T, Biddle A, Lionaki S, et al. Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2014;85(6):1412-20.
21. Thompson A, Cattran D, Blank M, Nachman P. Complete and Partial Remission as Surrogate End Points in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(12):2930-7.
22. McQuarrie P, Stirling M, Geddes C. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):23542.

23. Van Den Brand A, Van Dijk R, Hofstra M, Wetzels F. Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):150-8.
24. Timmermans S, Hamid A, Cohen W, Damoiseaux J, Van Paassen P. Anti-PLA2R Antibodies as a Prognostic Factor in PLA2R-Related Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;42(1):70-7.
25. Hofstra M, Beck H, Beck M, Wetzels F, Salant J. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286-91.
26. Vriese A, Glassock R, Nath K, Sethi S, Fervenza F. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:421-30.
27. Cattran D, Kim E, Reich H, Hladunewich M, Kim S. Membranous Nephropathy: Quantifying Remission Duration on Outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:995-1003.
28. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1416-25.
29. Bazzi C, Rizza V, Casellato D, et al. Fractional excretion of IgG in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome: a predictive marker of risk and drug responsiveness. *BMC Nephrol.* 2014;15:74-82.
30. Hamilton P, Kanigicherla D, Venning M, Brenchley P, Meads D. Rituximab versus the modified Ponticelli regimen in the treatment of primary membranous nephropathy: a Health Economic Model. *Nephrol Dial Transplant.* 2018.
31. Rosenzweig M, Languille E, Debiec H, et al. B and T-cell subpopulations in patients with severe idiopathic membranous nephropathy may predict an early response to rituximab. *Kidney Int.* 2017;92:227-37.
32. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:699-705.